



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung : Neue therapeutische Ansätze

Serra, A L ; Poster, D ; Wüthrich, R P

Abstract: Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (engl. autosomal dominant polycystic kidney disease [ADPKD]) ist die häufigste genetische Nierenerkrankung und betrifft weltweit etwa 6 Millionen Menschen. Die Erkrankung ist durch eine progressive Entwicklung von unzähligen Nierenzysten charakterisiert, welche das normale Nierengewebe sukzessive verdrängen, was letztlich zum Verlust der Nierenfunktion ab der 4. Lebensdekade führen kann. Aktuell gibt es keine kausale Therapie, welche die Krankheitsprogression verlangsamen oder stoppen würde. In Tiermodellen für die polyzystische Nierenerkrankung wurden eine Vielzahl von potentiellen Therapien getestet: Vasopressinrezeptor-2 Antagonisten (VPV2RA), mammalian target of rapamycin Inhibitoren (mTORi), Somatostatin und dessen Analoga, sowie Inhibitoren von CFTR, B-Raf, MEK, Src, Tumor Necrosis Factor alpha und Cyclinen. In klinischen Studien wird derzeit die Wirksamkeit von VPV2RA, mTORi, Somatostatinanaloga und Inhibitoren des Renin Angiotensin Aldosteron Systems getestet. Es besteht Hoffnung, dass diese schwere Erkrankung in den kommenden Jahren kausal therapiert werden kann.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-010-0421-6>

Other titles: Neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-44088>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Serra, A L; Poster, D; Wüthrich, R P (2010). Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung : Neue therapeutische Ansätze. *Der Nephrologe*, 5(5):404-411.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-010-0421-6>

Neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung

Andreas L. Serra, Diane Poster und Rudolf P. Wüthrich

Englischer Titel: Novel Therapies for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Korrespondenzadresse

Klinik für Nephrologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Tel. +41 44 255 96 99

Fax. +41 44 255 45 93

E-mail andreas.serra@usz.ch

web <http://www.nephrologie.usz.ch>

Autorenfoto



PD Dr. Andreas L. Serra

Zusammenfassung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (engl. autosomal dominant polycystic kidney disease [ADPKD]) ist die häufigste genetische Nierenerkrankung und betrifft weltweit etwa 6 Millionen Menschen. Die Erkrankung ist durch eine progressive Entwicklung von unzähligen Nierenzysten charakterisiert, welche das normale Nierengewebe sukzessive verdrängen, was letztlich zum Verlust der Nierenfunktion ab der 4. Lebensdekade führen kann. Aktuell gibt es keine kausale Therapie, welche die Krankheitsprogression verlangsamen oder stoppen würde. In Tiermodellen für die polyzystische Nierenerkrankung wurden eine Vielzahl von potentiellen Therapien getestet: Vasopressinrezeptor-2 Antagonisten (VPV2RA), mammalian target of rapamycin Inhibitoren (mTORi), Somatostatin und dessen Analoga, sowie Inhibitoren von CFTR, B-Raf, MEK, Src, Tumor Necrosis Factor alpha und Cyclinen. In klinischen Studien wird derzeit die Wirksamkeit von VPV2RA, mTORi, Somatostatinanaloga und Inhibitoren des Renin Angiotensin Aldosteron Systems getestet. Es besteht Hoffnung, dass diese schwere Erkrankung in den kommenden Jahren kausal therapiert werden kann.

Schlüsselwörter

Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung, ADPKD; mammalian target of rapamycin Inhibitoren,; Somatostatin; Vasopressinrezeptor-2 Antagonisten.

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most prevalent human genetic kidney disease and affects about 6 million people worldwide. The disease is characterized by the progressive development of innumerable renal cysts that gradually replace normal kidney tissue, leading ultimately to the loss of renal function starting from the 4th decade of life. There is currently no causal therapy which slows or stops disease progression. In animal models of polycystic kidney disease, a variety of potential therapies have been tested: vasopressin receptor-2 antagonists (VPV2RA), mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi), somatostatin and its analogues, inhibitors of CFTR, B-Raf, MEK, Src, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) and cyclins. Currently, the efficacy of VPV2RA, mTORi, somatostatin analogues and inhibitors of the renin angiotensin aldosterone system are being tested clinically. It is hoped that this serious disease can be treated causally in the coming years.

Key words

Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD, mammalian target of rapamycin inhibitors; somatostatin; vasopressin receptor-2 antagonists.

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste potentiell letale monogenetische Erkrankung des Menschen und wird als Ursache eines terminalen Nierenversagens in 7-10% der Dialysepatienten angegeben [22]. Therapeutisch stand bisher die regelmässige Überwachung der Patienten, die Behandlung von ADPKD spezifischen Komplikationen wie hoher Blutdruck, Zysteninfekte und abdominale Schmerzen im Vordergrund. Hoffen dürfen die ADPKD Patienten in neuerer Zeit auf einige vielversprechende medikamentöse Therapieansätze, die das Potential haben, durch ein stoppen des Zystenwachstums den Verlauf der Erkrankung grundlegend zu verändern. Die vorliegende Übersicht vermittelt einen Einblick in die neuen therapeutischen Möglichkeiten, welche zurzeit in der Grundlagenforschung getestet werden und teilweise auch bereits Gegenstand von klinischen Studien sind.

Mechanismen der Zystenbildung und Angriffspunkte von potentiellen Therapien

Die renale Zystenbildung beginnt bei ADPKD Patienten bereits *in utero* und setzt sich progressive fort, sodass die Zahl und die Grösse der Zysten bis ins mittlere Erwachsenenalter stetig zunehmen [7, 8]. Die krankheitsverursachenden Mutationen im Gen *PKD1* (kodiert für Polycystin-1, 85% der Krankheitsfälle) oder *PKD2* (kodiert für Polycystin-2, 15% der Krankheitsfälle) führt zu einer Veränderung von verschiedenen intrazelluläre Mediatoren und Signalübertragungskaskaden, einschliesslich Proteinkinasen wie mTOR und S6K, Transkriptionsfaktoren, und intrazellulärem Kalzium und cAMP (Abb. 1). Damit werden ADPKD assoziierte Prozesse in Gang gesetzt wie die gesteigerte Proliferation und verminderte Apoptose von Tubulusepithelzellen, vermehrte Bildung von Wachstumsfaktoren (Epidermal Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor), Sekretion von Zystenflüssigkeit, Umbau der Matrix und Bildung von Entzündungsmediatoren (Tumor Necrosis Factor alpha [TNF α]) [21]. Diese Kenntnisse haben es ermöglicht, spezifische Therapien zu prüfen welche diese alterierten Pfade gezielt angreifen.

Intrazelluläres Kalzium, cAMP und Vasopressinrezeptor-2

Polycystin-1 und Polycystin-2 sind Teil des ziliären Polycystinkomplexes, wobei Polycystin-2 als Kalziumkanal wirkt. In Übereinstimmung mit der Rolle des Polycystinkomplexes als Regulator der intrazellulären Kalziumhomöostase zeigen kultivierte Zellen von polyzystischen Nieren einen reduzierten Gehalt von intrazellulärem Kalzium, und

damit verbunden einen erhöhten Spiegel von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). In solchen Zellen stimuliert cAMP den MAPK/ERK Signalübertragungsweg, welcher abhängig ist von Src, Ras und B-Raf (Abb. 1). cAMP stimuliert dabei nicht nur die MAPK/ERK assoziierte Zellproliferation sondern auch die Chlorid-abhängige Flüssigkeitssekretion. Die gesteigerte Aktivität dieser Signalkaskaden kann durch Behandlung mit einem Kalzium-Kanal Aktivator oder mit einem Kalzium Ionophor unterdrückt werden.

Es ist bekannt, dass Vasopressin über den Vasopressinrezeptor-2 (VPV2R) eine Rolle bei der Regulierung der cAMP-Spiegel im distalen Nephron und Sammelrohr hat, ein wichtiger Ort der ADPKD Zystenbildung. Tierexperimentelle Studien mit VPV2R Antagonisten zeigten eine dramatische Reduktion der Zystenbildung und unterstreichen die Bedeutung von cAMP für das Zystenwachstums [23]. Tolvaptan ist ein selektiver Antagonist des VPV2R und ist zugelassen zur Therapie von kardial bedingten Ödemen und des Syndroms der inadäquaten ADH Sekretion (SIADH). Typische Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, sowie Nykturie auf Grund der gesteigerten Diurese. Eine Phase-II Studie mit zweimal täglich 15 mg Tolvaptan bei 48 ADPKD Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) > 15 ml/min wurde erfolgreich abgeschlossen. Eine multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III/IV (TEMPO III/IV) Doppelblindstudie wurde im Jahr 2007 bei 1500 ADPKD Patienten mit einer GFR > 60 ml/min begonnen. Die Tolvaptandosis beträgt in dieser Studie 15 bis 90 mg zweimal täglich und die initial geplante Studiendauer von 3 Jahren wurde kürzlich verlängert. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Kombination von Nierenvolumen und Nierenfunktion. Die Studienresultate werden voraussichtlich 2012 veröffentlicht (Tab. 1).

ADPKD Patienten zeigen bereits in frühen Stadien eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Niere mit begleitend erhöhten Vasopressinspiegeln, am ehesten im Sinne einer relativen renalen ADH Resistenz. In einem tierexperimentellen Modell für polyzystische Nieren, konnte mittels 3,5-fach erhöhter Flüssigkeitsaufnahme über 10 Wochen eine Verlangsamung der Krankheitsprogression gezeigt werden [13]. Die Hemmung der ADH Sekretion durch die erhöhte Wasseraufnahme führt zu einer Reduktion des über den VPV2R Rezeptor und cAMP vermittelten (anhaltenden) proliferativen Effekts von ADH auf das distale Nephron und die Sammelrohre. Basierend auf dieser Studie, wurde angeregt, dass ADPKD Patienten eine gesteigerte tägliche Flüssigkeitsaufnahme von 2,5 bis 4 Liter anstreben sollen. [20].

Neben cAMP ist auch der verminderte intrazelluläre Kalziumgehalt von zentraler Bedeutung für die Krankheitsprogression. Calcimimetika induzieren über eine allosterische

Modifikation des in der Niere und in zystischen Epithelzellen exprimierten calcium-sensing receptors (CaSR) eine vermehrte Kalzium Aufnahme in die Zelle. In der Han:SPRD Ratte, einem Tiermodell für ADPKD, führte der Einsatz des Calcimimetikums R568 zu einem verminderten Zystenwachstums im Spätstadium der Erkrankung [6]. Die Bedeutung des intrazellulären Kalziums für das Zystenwachstums wird durch zwei weitere, prä-klinische Studien illustriert. Zystische humane Nierenepithelzellen reagieren mit einer pathologisch gesteigerten Zellproliferation auf die kalzium-abhängige ziliäre Signalübertragung. Dabei ist (nur) in zystischen Zellen das gesteigerte Wachstum assoziiert mit einer über cAMP vermittelten Aktivierung des B-Raf und MAPK Kinase Signalweges. Passend zu diesen *in vitro* Befunden, führt die Therapie mit einem Kalzium-Kanal Antagonisten (Verapamil) im Tierversuch zu einem verstärkten Zystenwachstum der polyzystischen Nieren [14]. Es wird deshalb empfohlen, auf Kalzium-Kanal Antagonisten zur Therapie der Hypertonie bei ADPKD Patienten zu verzichten.

Somatostatin

Über den Somatostatin Rezeptor SST2, welcher in der Leber und der Niere exprimiert wird, besteht eine weitere Möglichkeit, die intrazellulären cAMP Spiegel zu reduzieren. Das langwirksame Somatostatin-Analogon Octreotid hat im Tierversuch erfolgreich die Bildung von Leber- und Nierenzysten reduziert [11].

Die Somatostatin Analoga Octreotid und Lanreotid wurden in ADPKD Patienten und in Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Lebererkrankung (PLD) in 3 klinischen Studien bei 12, 54 und 42 Patienten untersucht. In einer 2005 publizierten cross-over Studie [15] und einer später veröffentlichten post-hoc Analyse aus dem Jahr 2010 [2] wurde gezeigt, dass 40 mg Octreotid einmal pro Monat intramuskulär bei 12 ADPKD Patienten das Grössenwachstum der polyzystischen Nieren verlangsamt und das Lebervolumen um ca. 5% reduziert im Vergleich zu placebo-behandelten Patienten. Dieses Resultat wurde vor kurzem in zwei randomisierten kontrollierten Studien bestätigt. Patienten mit ADPKD oder PLD wurden mit Lanreotid [25] oder Octreotid [9] für 12 und 6 Monate behandelt. In beiden Studien nahm das Lebervolumen um 3 bis 5% ab und das Nierenwachstum wurde ebenfalls reduziert. Die Nierenfunktion war kein primärer Endpunkt in beiden Studien, sie blieb aber unverändert zur Placebogruppe. Zusammenfassend scheinen langwirksame Somatostatinanaloga das Nieren- und Lebervolumen bei ADPKD zu reduzieren. Diese Resultate sind sehr ermutigend. Weiter Langzeitstudien mit einer grösseren Patientenzahl

werden aber notwendig sein um die klinische Bedeutung dieser Resultate zu erhellen. (Tab. 1).

Mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitoren

Die mTOR Kinase ist ein zentrales Regulationsprotein von Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose [10]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der zytoplasmatische Anteil von Polycystin-1 mit dem mTOR Signalweg interagiert. Mutationen im Polycystin-1 Gen bewirken, dass der mTOR Signalweg in Nierenepithelzellen von ADPKD Patienten aktiviert wird und zu Zystenbildung führt [17]. Der selektive mTOR Inhibitor Sirolimus und sein Derivat Everolimus werden zur Verhinderung einer Organabstoßungsreaktion nach Nieren- oder Herztransplantation eingesetzt. Deren starke antiproliferative Wirkung wird auch genutzt zur Imprägnation von koronaren Stents, um eine Re-Stenose nach Angioplastie zu verhindern [12], oder zur Behandlung des Kaposi Sarkoms nach Nierentransplantation [19]. Sirolimus reduzierte im ADPKD Rattenmodell [26] wie auch in einem orthologen *Pkd1* Mausmodell [18] die Bildung von Nierenzysten und die Progression des Nierenfunktionsverlustes.

Der Effekt einer mTOR Inhibitor Therapie auf das Nierenwachstum und die Nierenfunktion bei ADPKD Patienten wurden in zwei randomisierten kontrollierten Studien geprüft. In der so genannten SUISSSE ADPKD Studie wurde die Wirkung von Sirolimus 2 mg pro Tag auf das Nierenwachstum geprüft [16]. Die 100 junge Patienten (Durchschnittsalter 32 Jahre) mit erhaltener Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance >70 ml/min) wurden randomisiert für Sirolimus (n=50) oder Standardversorgung (n=50). Der primäre Endpunkt war das Nierenvolumen nach 18 Monaten gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRI). Zwei Patienten aus jeder Gruppe haben sich aus der Studie zurückgezogen, aber alle 100 wurden in der Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen. Die mittlere Compliance rate für die Sirolimustherapie war 97%. Die meisten Patienten hatten eine chronischen Nierenerkrankungen (CKD) im Stadium 1 oder 2 (94% für Sirolimus und 97% bei der Kontrollgruppe). Patienten wurden nur randomisiert, wenn das relative Nierenwachstum mehr als 2% während der 6-monatigen Vorlaufphase betrug. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere Nierevolumen 907 cm³ in der Sirolimus-Gruppe und 1003 cm³ in der Kontrollgruppe. In den 18 Monaten nahm das Nierenvolumen in der Sirolimus-Gruppe median um 99 cm³ und in der Kontrollgruppe um 97 cm³ zu. Das Verhältnis des Nierenvolumens der Sirolimus zur Kontrollgruppe betrug 102% (95%

Konfidenzintervall [CI], 99% - 105%, $p = 0.26$). Zusammenfassend liesse sich also leider kein Effekt von Sirolimus auf das Nierenwachstum nachweisen.

Die geschätzten glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) blieb in der Sirolimusgruppe unverändert ($+0,2 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$) während sie in der Kontrollgruppe abnahm ($-3,5 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$). Die Albuminurie nahm in der Sirolimusgruppe minimal zu (circa 11 mg pro Tag) während sie in der Kontrollgruppe unverändert blieb. Beide Gruppen hatten eine ähnliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, aber 94% der Sirolimus Patienten und 52% der Kontrollpatienten hatten gastrointestinale Nebenwirkungen; am häufigsten orale Mukositis (82% und 14% der Patienten) und Durchfall (61% und 30%). Akne war ebenfalls häufiger in der Sirolimusgruppe.

In einer zweiten Studie wurde Everolimus in einer etwas älteren ADPKD Patientenpopulation (mittleres Alter 44,5 Jahre) während 24 Monaten getestet [27]. Die Patienten ($n = 433$) wurden im Verhältnis 1:1 in die Everolimus- oder Placebogruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Nierenvolumen nach 24 Monaten. Die Patienten hatten mehrheitlich eine fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz (CKD Stadium 2 und 3) und ein Nierenvolumen bei Studienbeginn von 2028 cm^3 in der Everolimusgruppe und 1911 cm^3 in der Placebogruppe. Everolimus-Patienten erhielten zunächst eine Dosis von $2,5 \text{ mg}$ zweimal täglich welche angepasst wurde um einen Zielspiegel von $3 - 8 \text{ ng / ml}$ zu erreichen. Nach 12 Monaten Behandlung reduzierte Everolimus statistisch signifikant das Nierenwachstum, ein Unterschied welcher jedoch nach 24 Monate nicht mehr nachweisbar war. Auch der Rückgang der eGFR war in beiden Gruppen ähnlich ($8.9 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ in der Everolimusgruppe bzw. $7.7 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ in der Placebogruppe, $p = 0.15$).

Insgesamt sind die Studienresultate zur mTOR Inhibitortherapie bei ADPKD enttäuschend und stehen im Widerspruch zu den initial vielversprechenden tierexperimentellen Daten. Tiermodelle, welche die komplexe, über Jahrzehnte progressiv verlaufende polyzystische Nierenkrankheit besser abbilden, sind notwendig um neue Therapieansätze zu prüfen.

Renin Angiotensin Aldosteron System

Das Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS) scheint bei ADPKD Patienten bereits früh aktiviert zu sein. Das RAAS System spielt bei der Entstehung der Hypertonie eine wichtige Rolle und möglicherweise auch bei der Krankheitsprogression (GFR, Nierenwachstum) [3]. Mehrere kleinere Studien untersuchten deshalb die Wirkung einer RAAS Blockade auf die Krankheitsprogression. In einer nicht randomisierten Studie bei

hypertensiven ADPKD Patienten nahm die GFR bei mit einem Diuretikum behandelte Patienten schneller ab als bei solchen mit ACE Hemmern [5]. In einer zweiten Studie wurde die Wirkung von Amlodipin verglichen mit Enalapril auf die GFR untersucht. Enalapril reduzierte bei diesen hypertensiven ADPKD Patienten die Proteinurie, hatte aber keinen Einfluss auf den Rückgang der GFR [4]. Eine weitere, placebo-kontrollierte Studie mit ACE-Hemmern zeigte keinen Effekt auf den GFR Rückgang bei ADPKD Patienten [24]. Eine aktuelle Studie bei ADPKD Kindern zeigte ebenfalls keinen Effekt auf das Nierenvolumen, wobei die Fallzahl klein war und viele Patienten die Studie vorzeitig beendeten [1]).

Aktuell wird in der sogenannten HALT-PKD Studie der Effekt der RAAS Blockade und der strengen Kontrolle des Blutdrucks auf die Krankheitsprogression bei Erwachsenen ADPKD Patienten untersucht. Diese Studien, aufgeteilt in 2 Teilstudien A und B untersuchen die Auswirkungen der RAAS Blockade mit ACE-Hemmern und Angiotensin Rezeptor Blockern (ARB) auf das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit erhaltener GFR (Studie A; GFR > 60 ml / min; n = 548) und bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung (Studie B; GFR 25-60 ml / min; n = 472). Mit einem 2 x 2 faktoriellen Studiendesign werden Patienten in die Gruppen Lisinopril und Placebo versus Lisinopril und Telmisartan (ARB) und in der zweiten Ebene zu einem normalen Zielblutdruck (120 bis 130/70 bis 80 mm Hg) versus tief-normalen Zielblutdruck (95 bis 110/65 bis 75 mm Hg) randomisiert. Primäre Endpunkte sind das Nierenvolumen oder ein Kompositendpunkt aus Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Nierenversagen oder Tod. Diese Studie hat das Potential die Frage definitiv zu beantworten, ob in Analogie zu anderen Nephropathien die Hemmung des RAAS bzw. ein tief normaler Blutdruck die Progression der polyzystischen Nierenerkrankung verlangsamen kann.

Weitere erfolgsversprechende Substanzen

Eine Reihe von weiteren Substanzen hat erfolgreich im Tierversuch die Progression der polyzystischen Nierenerkrankung gehemmt, wurde aber noch nicht in klinische Studien getestet. CFTR Inhibitoren der Klasse Thiazolin und Glycinhydrazin haben im Tiermodell die Zystenexpansion reduziert und die Nierenfunktion verbessert, indem diese den Chlorid-abhängigen Flüssigkeitseinstrom in die Zysten reduzierten. Triptolide, ein Bestandteil von chinesischen Kräutern haben die PKD Progression vermindert, indem sie den intrazellulären Kalziumspiegel erhöhten. Inhibitoren von überaktiven Signalwegen in PKD Zellen, wie c-Src, MAPK/ERK und Cyclin Inhibitoren haben die Zystenbildung in verschiedenen PKD Tiermodellen erfolgreich vermindert indem sie die Proliferation von Zystenepithelzellen

reduzierten. $\text{TNF}\alpha$ kommt in der Zystenflüssigkeit von polyzystischen Nieren in unterschiedlichen Konzentrationen vor. $\text{TNF}\alpha$ ist nicht nur pro-fibrotisch sondern reduziert über FIP-2 den intrazellulären Transport von Polycystin-2 zur Zellmembran und stimuliert so das Zystenwachstum. Etanercept ist ein $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptorblocker und hemmt im PKD Tiermodell die Zystenbildung. Die unselektive Blockierung von Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) Rezeptoren verminderte in einem Rattenmodell die Zystenbildung.

Fazit für die Praxis

Aktuell gibt es keine kausale Therapie, welche die Krankheitsprogression der ADPKD aufzuhalten oder zu verlangsamen vermag. Bisher beschränkte sich die Therapie auf regelmässige klinische Kontrollen, Einstellung des Blutdruckes, sowie die Behandlung von Zysteninfekten. Da die Krankheit langsam über Jahre voranschreitet, besteht ein Zeitfenster für eine therapeutische Intervention bevor es zu einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion kommt. Daten aus ersten klinischen Studien lassen an einer Wirkung von mTOR Inhibitoren für ADPKD Patienten zweifeln. Wirksam für Nieren/Leber sind langwirksame Somatostatinanaloga, allerdings sind die Fallserien noch sehr klein.

Referenzen

1. Cadnapaphornchai Ma, Mcfann K, Strain Jd et al. (2009) Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:820-829
2. Caroli A, Antiga L, Cafaro M et al. Reducing Polycystic Liver Volume in ADPKD: Effects of Somatostatin Analogue Octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol*
3. Chapman Ab, Johnson A, Gabow Pa et al. (1990) The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 323:1091-1096
4. Ecder T, Chapman Ab, Brosnahan Gm et al. (2000) Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 35:427-432
5. Ecder T, Edelstein Cl, Fick-Brosnahan Gm et al. (2001) Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 21:98-103
6. Gattone Vh, Ii, Chen Nx, Sinderson Rm et al. (2009) Calcimimetic Inhibits Late-Stage Cyst Growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20:1527-1532
7. Grantham Jj, Cook Lt, Wetzel Lh et al. (2010) Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. *Clin J Am Soc Nephrol* [Epub ahead of print]
8. Grantham Jj, Torres Ve, Chapman Ab et al. (2006) Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 354:2122-2130
9. Hogan Mc, Masyuk Tv, Page Lj et al. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *J Am Soc Nephrol*
10. Inoki K, Corradetti Mn, Guan Kl (2005) Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet* 37:19-24
11. Masyuk Tv, Masyuk Ai, Torres Ve et al. (2007) Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 132:1104-1116
12. Morice Mc, Serruys Pw, Sousa Je et al. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773-1780
13. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M et al. (2006) Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 17:2220-2227
14. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D et al. (2008) Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cy/+ rat. *Kidney Int* 73:269-277
15. Ruggerenti P, Remuzzi A, Ondei P et al. (2005) Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 68:206 - 216
16. Serra Al, Poster D, Kistler Ad et al. (2010) Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med:NEJMoa0907419*
17. Shillingford Jm, Murcia Ns, Larson Ch et al. (2006) From the Cover: The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5466-5471
18. Shillingford Jm, Piontek Kb, Germino Gg et al. (2010) Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol* 21:489-497
19. Stallone G, Schena A, Infante B et al. (2005) Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352:1317-1323
20. Torres Ve, Bankir L, Grantham Jj (2009) A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1140-1150

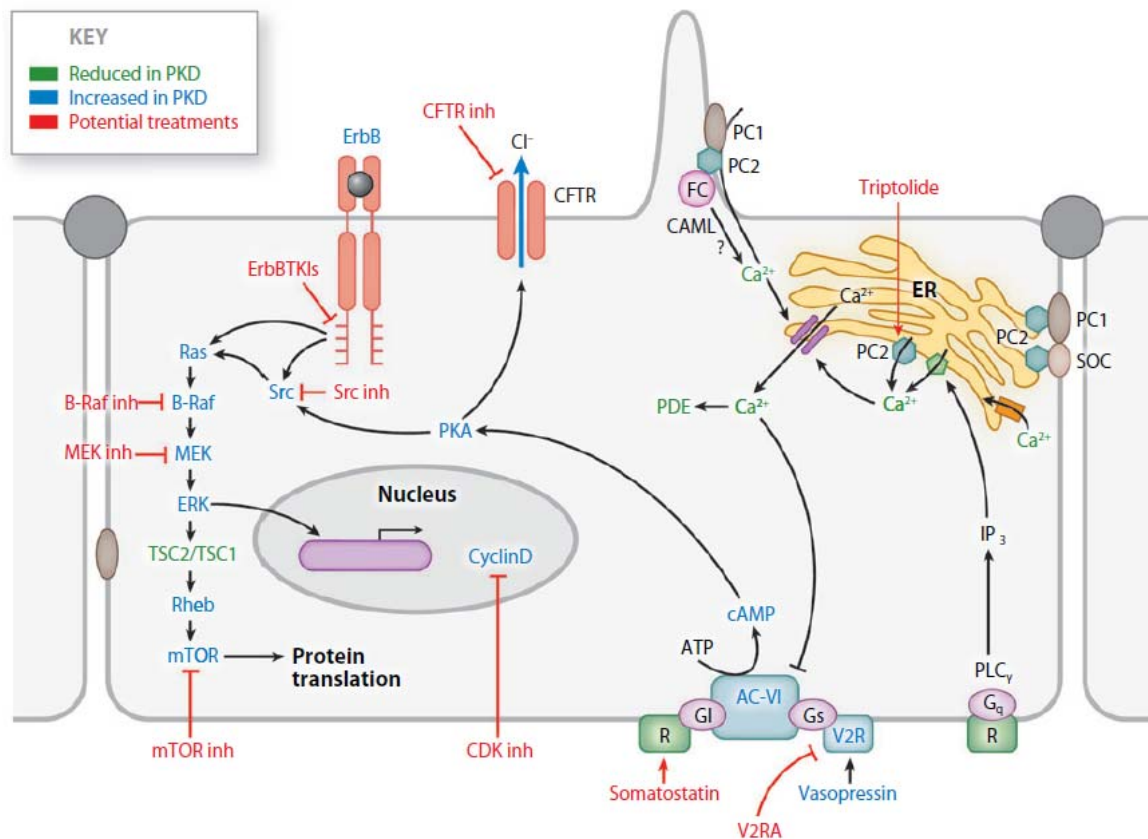
21. *Torres Ve, Harris Pc (2006) Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2:40-55*
22. *Torres Ve, Harris Pc, Pirson Y (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 369:1287-1301*
23. *Torres Ve, Wang X, Qian Q et al. (2004) Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med 10:363-364*
24. *Van Dijk Ma, Breuning Mh, Duiser R et al. (2003) No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 18:2314-2320*
25. *Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R et al. (2009) Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 137:1661-1668 e1661-1662*
26. *Wahl Pr, Serra Al, Le Hir M et al. (2006) Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Nephrol Dial Transplant 21:598 - 604*
27. *Walz G, Budde K, Mannaa M et al. (2010) Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med*

Tabelle 1 Laufende interventionelle klinische Studien in ADPKD Patienten.

Studienname	Intervention	Studiendesign	Patienten	Anzahl Patienten primärer Endpunkt	Studiendauer	Start-Ende (Status)	Sponsor
TEMPO 3/4 Trial NCT00428948	Tolvaptan	Multicenter, RCT placebo-kontrollierte	18-40 Jahre GFR >70	1500 Nierenvolumen (MRI)	36 Monate	2007-2011 (Rekrutierung abgeschlossen)	Otsuka
HALT-PKD NCT00283686 NCT00283686	Lisinopril/Placebo vs. Lisinopril/Telmisartan und Standard vs. tief- normaler Blutdruck	Multicenter, RCT, placebo-kontrollierte faktorielles Design	A: 15-49 Jahre GFR >60 B: 18-64 Jahre GFR 25-60	A: 548 Nierenvolumen (MRI) B: 470 50% Reduktion GFR, ESRD, Tod	48 Monate 60 Monate	2006-2013 (Rekrutierung läuft)	NIDDK
SUISSE ADPKD NCT00346918	Sirolimus	RCT	18-40 Jahre GFR >70	100 Nierenvolumen (MRI)	18 Monate	2006-2010 (Resultat publiziert)	Universitätsspital Zürich
Everolimus ADPKD NCT00414440	Everolimus	Multicenter, RCT, placebo-kontrollierte	18-65 Jahre GFR > 30	400 Nierenvolumen (MRI)	24 Monate	2006-2009 (Resultat publiziert)	Novartis
SIRENA NCT00491517	Sirolimus	Cross-over Studie	>18 GFR >40	16 Nierenvolumen (CT)	6 Monate	2007-2009 (Resultat publiziert)	Mario Negri Institut
Aldadin NCT00309283	Octreotid	RCT	18-75 Jahre GFR>40	66 Nierenvolumen (MRI)	36 Monate	2006-2010 (Resultat publiziert))	Mario Negri Institut
Effekt von Statin NCT00456365	Pravastatin	RCT	8-21 Jahre normale GFR	100 Nierenvolumen (MRI)	36 Monate	2006-2011 (Rekrutierung läuft)	Universität von Colorado

Abbildung 1

Änderungen in der renalen Tubuluszelle, welche mit der polyzystischen Nierenerkrankung (PKD) assoziiert sind. Komponenten und Signalwege welche in PKD verstärkt (in rot) und vermindert (in blau) sind, werden angegeben. Mögliche Behandlungen, welche diese defekten Pfade angreifen, sind in rot dargestellt.



Copyright Annu.Rev.Med.

From Harris and Torres (2009) Polycystic kidney disease. Annu.Rev.Med. 2009. 60:321-37

Copyright einholen.